

University of Groningen

Salivary lubrication and xerostomia

Vinke, Jeroen

DOI:
[10.33612/diss.133408765](https://doi.org/10.33612/diss.133408765)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Vinke, J. (2020). *Salivary lubrication and xerostomia*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.133408765>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Veel aandoeningen kunnen tegenwoordig goed worden behandeld. De behandeling van deze aandoeningen kan echter wel gevolgen hebben voor de patiënt. Een bekend voorbeeld van een ongewenst gevolg, door bijvoorbeeld medicatie of radiotherapie, is het ontwikkelen van een droog gevoel in de mond (xerostomie). Om xerostomie te verlichten worden onder andere speekselvervangers gebruikt. Veel patiënten ervaren helaas onvoldoende baat bij het gebruik van de huidige speekselvervangers (**Hoofdstuk 1**). Met andere woorden: er is behoefte aan effectievere speekselvervangers. Een *ex vivo* methode voor het betrouwbaar testen van de lubricerende (smerende) eigenschappen van speeksel en speekselvervangers zou uitkomst bieden. Het doel van dit proefschrift was om een methode te ontwikkelen voor het objectief meten van de lubricatie van orale weefsels.

De ontwikkeling van de *ex vivo* methode is beschreven in **Hoofdstuk 2**. De methode betreft een tong-glazuur wrijvingsmethode waarin het oppervlak van de tong en een stukje glazuur in een heen-en-weer gaande beweging over elkaar glijden. Met deze methode kan de lubricerende werking van vloeistoffen worden bepaald. Als controlemodel voor de ontwikkelde methodiek werd kunstmatig polydimethylsiloxaan (PDMS) gebruikt: de zogenaamde PDMS-PDMS methode. De PDMS-PDMS methode werkt op dezelfde manier als de tong-glazuur wrijvingsmethode, maar maakt gebruik van een PDMS pin die over een PDMS oppervlak beweegt. Bij beide methoden werd eerst de wrijving tussen de oppervlakken in een droge situatie gemeten om de droge mond te simuleren, gevolgd door het aanbrengen van een smeermiddel. De ratio waarin de gemeten wrijving afneemt, wordt 'Relief' genoemd en de duur van de Relief wordt 'Reliefperiode' genoemd. De tong-glazuur wrijvingsmethode liet zien dat speeksel met hoge concentraties aan mucine (ongestimuleerd speeksel en submandibularis/sublingualisspeeksel) een betere Relief geeft dan mucine-arme smeermiddelen (water, parotisspeeksel, Dentaïd Xeros mondwater). De PDMS-PDMS methode liet daarentegen geen verschillen zien tussen deze vloeistoffen. Voor Reliefperiode was dezelfde trend zichtbaar. De gemeten Relief correleerde ($r = 0.97$) met het *in vivo* mondgevoel, gemeten in 22 vrijwilligers door het in de mond houden van water, perensap of rode wijn. De conclusie is dat de nieuw ontwikkelde tong-glazuur wrijvingsmethode beter in staat is om droge mond en de verlichting daarvan na te bootsen dan de PDMS-PDMS methode. De tong-glazuur wrijvingsmethode is geschikt bevonden voor zowel het testen van middelen die bedoeld zijn om de droge mond te bevochtigen als voor het testen van speeksel van de verschillende speekselklieren.

Xerostomie is een bekende klacht die wordt geuit door zowel patiënten met het syndroom van Sjögren als patiënten die zijn bestraald vanwege een tumor in het hoofd-halsgebied. Bij patiënten met het syndroom van Sjögren ontwikkelen de xerostomiekachten zich geleidelijk, in bestraalde patiënten ontstaat de xerostomie acuut. In het in **Hoofdstuk 3** beschreven onderzoek worden de lubricerende eigenschappen (Relief en Reliefperiode) van kauwgestimuleerd speeksel van gezonde vrijwilligers ($n=22$) vergeleken met de lubricerende eigenschappen van kauwgestimuleerd speeksel van patiënten met het primaire syndroom van Sjögren ($n=37$) en van patiënten die werden bestraald in het hoofd-halsgebied ($n=34$). Van de bestraalde patiënten werd speeksel verzameld voorafgaand aan, en zes maanden na beëindiging van de bestralingsbehandeling. De ernst van de xerostomie werd vastgelegd middels een gevalideerde vragenlijst, de zogenaamde Xerostomia Inventory. De lubricerende eigenschappen werden gemeten met de ontwikkelde tong-glazuur wrijvingsmethode. Tevens werden de mucine (MUC5b) en totaal eiwitconcentratie van de speekselmonsters gemeten. Vierentwintig van de 34 bestraalde patiënten kwamen terug voor de speekselafname zes maanden na afloop van de bestralingsbehandeling. De andere 10 patiënten konden niet deelnemen aan de tweede meting vanwege verschillende oorzaken. De gemeten speekselsecretie correleerde niet met hoe sterk de xerostomie door de patiënten werd ervaren. De gemeten Relief van het speeksel van beide patiëntgroepen was vergelijkbaar met dat van de gezonde vrijwilligers. Het speeksel van bestraalde patiënten had significant beter lubricerende eigenschappen dan het speeksel van Sjögrenpatiënten. De Reliefperiode was vergelijkbaar tussen de drie groepen. De

bestralingsbehandeling resulteerde in een toename van de Relief en Reliefperiode en in een significant verminderde uitscheiding van zowel MUC5b als totaal eiwit. MUC5b-concentraties correleerden positief met de lubricerende eigenschappen van speeksel van bestraalde patiënten. Met andere woorden: een afname in de uitscheiding van MUC5b en eiwit zou kunnen leiden tot een onvoldoende aanvulling van de speekselfilm voor behoud van de lubricerende eigenschappen. De verminderde uitscheiding van speeksel en daarmee het onvoldoende aanvullen van MUC5b en eiwit in de speekselfilm kunnen mogelijk ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van xerostomie. Deze hypothese wordt gesteund door de bevinding dat wanneer de speekselfilm op het oppervlak van de tong of het tandglazuur maar dik genoeg is, speeksel van patiënten met het syndroom van Sjögren en van patiënten die bestraald zijn in het hoofd-halsgebied de lubricerende eigenschappen behoudt.

Xerostomiepatiënten gebruiken voor het verlichten van hun gevoel van monddroogheid onder andere speekselvervangers. De werkzaamheid van deze speekselvervangers is niet eerder kwantitatief getest in een *ex vivo* methode die droge mond nabootst. In **Hoofdstuk 4** is een studie beschreven waarin de werkzaamheid van speekselvervangers in termen van lubricerende eigenschappen is onderzocht. De *ex vivo* tong-glazuur wrijvingsmethode werd gebruikt om onder gecontroleerde omstandigheden de Relief en Reliefperiode van speekselvervangers te bepalen. Daarnaast werd de lubricerende werking van speekselvervangers gerelateerd aan hun vermogen om te hechten aan een initiële conditionerende speekselfilm (SCF), en werd hun vermogen om de structuur van de SCF te veranderen onderzocht. Hiervoor werd een kwartskristal microbalans gebruikt. Middels deze techniek kan worden bestudeert hoe speekselvervangers kunnen adsorberen op de initiële SCF, en daarmee de secundaire SCF (S-SCF) kunnen veranderen. De speekselvervangers Saliva Orthana spray, Biotène spray en Gum Hydral gel hadden duidelijk een interactie met de speeksellaag, waardoor deze zachter werd. De speekselvervangers BioXtra gel, Biotène gel, Gum Hydral gel en Glandosane spray veranderden de S-SCF door een sterkere adsorptie van speekseiwitten aan de initiële speeksellaag. Dit betekent dat deze speekselvervangers speekseiwitten beter kunnen binden aan het weefsel in de mond en dat zij beter instaat zijn om de speeksellaag aan te vullen met nieuw uitgescheiden speekseiwitten. De overige geteste speekselvervangers lieten geen enkele meetbare interactie zien. Echter, maar één van de zestien speekselvervangers (Gum Hydral gel) zorgde voor een hogere Relief dan water. De Reliefperiode correleerde met de structurele zachtheid van de speeksellaag, terwijl Relief correleerde met de hoeveelheid geadsorbeerde massa van speekseiwitten op het kwartskristal. Met andere woorden, bij het merendeel van de onderzochte speekselvervangers was er geen adsorptie van bestanddelen van deze speekselvervangers aan de SCF en daardoor zal gebruik van deze speekselvervangers niet resulteren in een betere lubricatie. Alleen speekselvervangers die carrageenan, carboxymethylcellulose, maagmucine van varkens, xanthaangom en/of carbomeer bevatten, lubriceerden beter dan water. De uitkomsten van dit *ex vivo* onderzoek naar de lubricerende werking van speekselvervangers kan klinici en patiënten helpen om een keuze te maken voor een speekselvervanger die vermoedelijk effectiever zijn om het gevoel van een droge mond te verminderen. Ook kan de ontwikkelde methodiek worden toegepast door producenten om effectievere speekselvervangers te produceren.

De meeste huidige speekselvervangers missen de gewenste functionaliteit qua lubricerende eigenschappen (Hoofdstuk 4). Een reden hiervoor kan zijn dat er in de meeste speekselvervangers voornamelijk met exogene moleculen wordt gewerkt en dan ook nog met moleculen die geen lubricerende eigenschappen hebben. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 5** werd onderzocht wat de invloed van recombinant positief geladen polypeptiden (SUPs) op de lubricerende eigenschappen van speeksel is. SUPs kunnen de lubricatie van speeksel verbeteren door het verhogen van de functionaliteit van de endogene speekseiwitten. De exogene lubricerende bestanddelen in de meeste speekselvervangers kunnen, zoals ook is beschreven in Hoofdstuk 4, de functionaliteit van speeksel niet

verbeteren. Deze nieuwe benadering, het verhogen van de functionaliteit van endogene speekseliwitten, is gebaseerd op het tot stand brengen van een gelaagde structuur van speekseliwitten en SUPs. Deze gelaagde structuur ontstaat door de vorming van elektrostatische bindingen tussen positief geladen SUPs en negatief geladen eindgroepen op speekseliwitten die robuuste, stabiele SCFs tot stand brengen. Eerst hebben we het optimale molecuulgewicht van SUPs bepaald voor het bereiken van de meest effectieve lubricerende eigenschappen met behulp van verschillende biofysische methoden en *in vitro* wrijvingsexperimenten. Vervolgens hebben we met de *ex vivo* tong-glazuur wrijvingsmethode (Hoofdstuk 2) de SUP met het optimale molecuulgewicht toegevoegd aan gestimuleerd speeksel van gezonde vrijwilligers en Sjögrenpatiënten. De SUP K108cys, met 108 positieve ladingen en twee cysteïneresiduen aan beide termini, was de beste SUP om intra-orale lubricatie te verbeteren. Het toevoegen van SUP K108cys verlengde de Reliefperiode van speeksel van zowel gezonde vrijwilligers als van Sjögrenpatiënten met een factor 5. Onderzoek naar het achterliggende tribochemische mechanisme toonde aan dat de verbeterde lubricatie werd veroorzaakt door elektrostatische stabilisatie van de SCF en door elektrostatische aantrekking van mucines. Deze interacties gaan samen met sterke fixatie van water en een verminderde verdamping en maakt de toepassing van SUPs geschikt voor het verlichten van xerostomie.

In **Hoofdstuk 6** worden de in de voorgaande hoofdstukken behandelde studies in een breder perspectief geplaatst. Tevens worden in dit hoofdstuk de karakteristieken van de ontwikkelde tong-glazuur wrijvingsmethode bediscussieerd, evenals de lubricerende eigenschappen van speeksel en speekselvervangers, en strategieën om deze eigenschappen te verbeteren. Voorts worden toekomstperspectieven geschetst hoe en waarvoor de tong-glazuur wrijvingsmethode toegepast kan worden. De ontwikkelde *ex vivo* methode zou bijvoorbeeld kunnen worden toegepast voor het testen van speekselvervangers op hun functionaliteit, zodat beter kan worden ingeschat welke speekselvervanger het grootste klinische perspectief heeft.

